

<https://helda.helsinki.fi>

Aivolisäkekasvainten hoito

Lindholm, Paula

2017

Lindholm , P , Matikainen , N , Soinio , M , Kivipelto , L , Karppinen , A & Rahi , M 2017 , ' Aivolisäkekasvainten hoito ' , Duodecim , Vuosikerta. 133 , Nro 15 , Sivut 1380-1389 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo13839> >

<http://hdl.handle.net/10138/297954>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Paula Lindholm, Niina Matikainen, Minna Soinio, Leena Kivipelto, Atte Karppinen ja Melissa Rahi

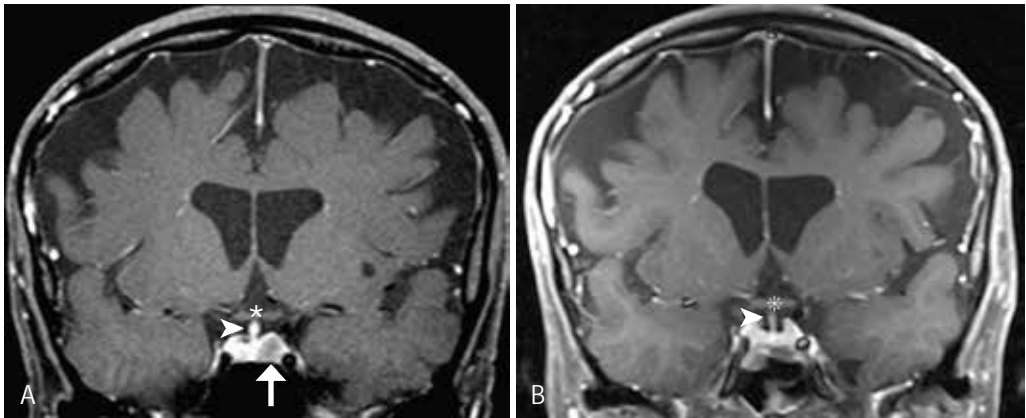
Aivolisäkekasvainten hoito

Aivolisäkekasvainten hoitopäätökseen (seuranta, leikkaus, lääke- tai sädehoito) vaikuttavat kasvaimen sijainti, painevaikutus näköhermoihin, kasvutaipumus, hormonieritys ja histologia. Prolaktinoomia hoidetaan ensisijaisesti lääkkein, mutta muiden hormonaalisesti aktiivisten aivolisäkeadenoomien sekä toimimattomien makroadenoomien, suurten Rathken taskun kystien ja kraniofaryngioomien ensisijainen hoito on leikkaus. Tarvittaessa leikkaushoitoa täydennetään lääke- ja sädehoidolla. Vajaatoiminta hoidetaan hormonikorvaushoidolla. Pitkäaikaisseurannassa arvioidaan aivolisäkkeen toimintaa hormonitutkimuksilla, aivolisäkekasvaimen kokoa sellan magneettikuvauksin ja näköhermojen toimintaa neuro-oftalmologisella tutkimuksella.

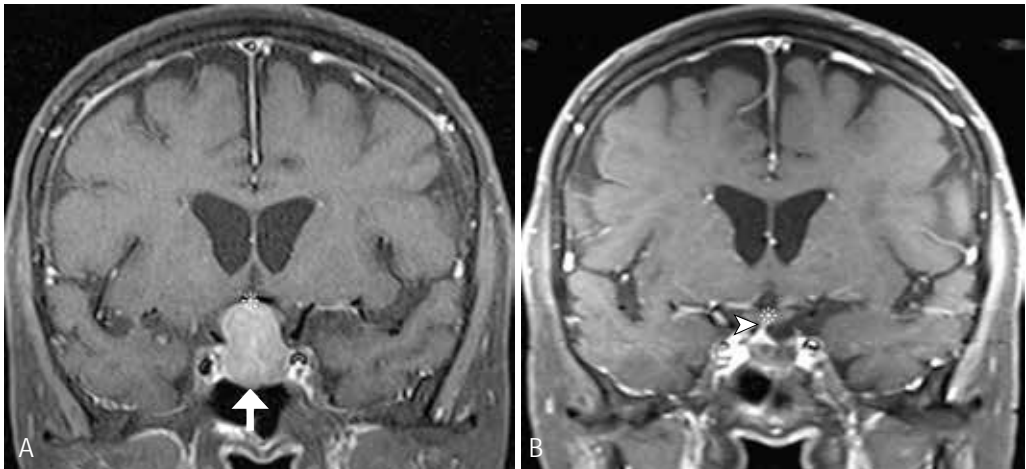
Aivolisäke on kallonpohjassa sellassa sijaitseva elin, joka yhdessä hypotalamuksen kanssa säätelee hormonitoimintoja. Vaikka valtaosa aivolisäkekasvaimista on läpimitaltaan alle 1 cm:n kokoisia hyvänlaatuisia mikroadenoomia, tarvitsevat pienetkin hormonaalisesti aktiiviset tai näköhermoa tai muita aivohermoja painavat kasvaimet yleensä hoitoa. Ennen hoitoratkaisua aivolisäkekasvaimen luonteesta pyritään saamaan mahdollisimman tarkka käsitys kliinisen ja radiologisen tilanteen sekä aivolisäkkeen hormonitoiminnan tutkimisella (Metso ym. tässä numerossa). Makroadenoomat ja muista hyvänlaatuisista aivolisäkekasvaimista kraniofaryngioomat vaativat usein leikkaus- ja lääke- tai sädehoidon yhdistämistä. Toisinaan sellan seudussa esiintyy syöpäkasvaimia kuten etäpesäkkeitä, sarkoomia ja kordoomia. Aivolisäkkeen karsinoomat ovat harvinaisia, mutta atyyppiset adenoomat tulisi tunnistaa ajoissa. Kaikkien aivolisäkekasvainten mahdollinen hormonaalinen aktiivisuus tai kasvaimen painevaikutuksen aiheuttama aivolisäkkeen vajaatoiminta tulee aina selvittää ennen mahdollisia toimenpiteitä (Metso ym. tässä numerossa). Vajaatoiminnassa glukokortikoidi- ja kilpirauhashormonikorvaushoito on välittämätöntä aloittaa aina ennen muuta hoitoa.

Leikkauksaiheet

Prolaktinoomia lukuun ottamatta hormonaalisesti aktiivisten eli toiminnallisten aivolisäkeadenoomien (KUVA 1) ensisijainen hoito on kasvaimen mahdollisimman täydellinen kirurginen poisto, jolla pyritään hormonierityksen normalisointiin. Hormonaalisesti inaktiiviset eli toimimat omat aivolisäkeadenoomat ja Rathken taskun kystat hoidetaan kirurgisesti, jos ne ovat kookkaita (yleensä läpimi yli 15 mm) ja painavat vieressä sijaitsevaa näköhermoristeystä (chiasma opticum), mistä aiheutuu näkönen epäpuutosta ja näön heikkenemistä (KUVA 2). Myös kraniofaryngioomien ensisijainen hoito on leikkaus. Tärkeimpänä tavoitteena on näköhermoristeyksen vapauttaminen ja potilaan näköoireiden helpottaminen tai ehkäiseminen. Erityisesti iäkkäitä potilaita hoitettaessa kasvaimen osittainen poisto näköhermoristeyksen vapauttamiseksi on yleensä riittävä, ja hankalasti poistettava kasvaimen osat voidaan jättää jäljelle leikkaukskomplikaatioiden välttämiseksi. Saumalöydöksenä todettua toimimatonta adenoomaa tai Rathken taskun kystaa jätetään usein seuraamaan, ja leikkauksahoitoa harkitaan vasta, jos adenooma kasvaa merkittävästi.



KUVA 1. A ja B). Kasvuhormonia erittävä mikroadenooma (nuoli ylös) ennen transsfenoidaalista leikkausta ja sen jälkeen. Aivolisäkkeen varsi (nuolenkärki) ja näköhermoristi (tähti).



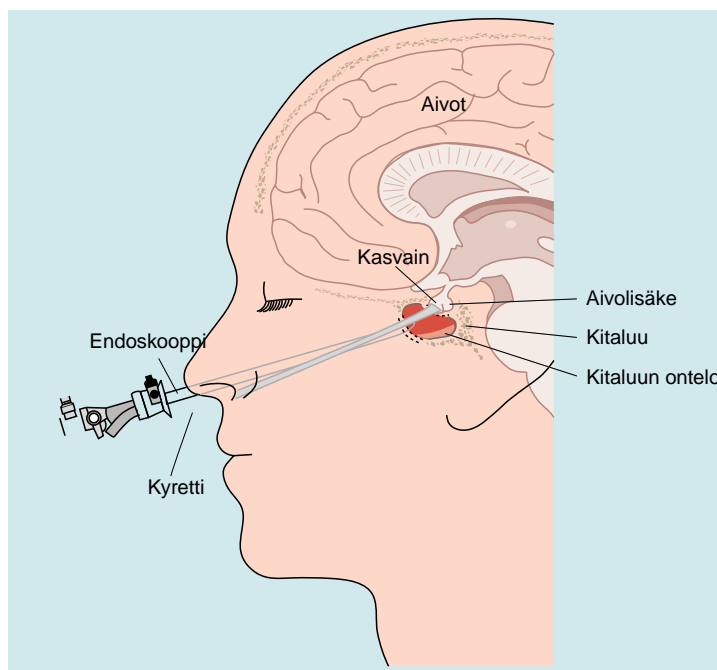
KUVA 2. A ja B). Toimimaton makroadenooma (nuoli ylös), joka venyttää näköhermoristin (tähti) lähes näkymättömäksi. Transsfenoidaalisien leikkauksen jälkeen näköhermoristin (tähti) tilanne on palautunut normaaliksi ja aivolisäkkeen varsikin (nuolenkärki) on nyt erotettavissa.

Aivolisäkeadenooman sisäinen verenvuoto voi johtaa apopleksiaan eli äkilliseen aivolisäkkeen vajaatoimintaan sekä näön ja jopa tajunnan heikkenemiseen. Tällöin tarvitaan kiireellistä glukokortikoidihoitoa hypokortisolismia korvaamiseksi ja kasvaimen turvotuksen vähentämiseksi sekä jopa päivystysluonteista leikkaushoitoa näön pelastamiseksi.

Leikkaustekniikka ja perioperatiivinen hoito

Aivolisäkekasvaimet leikataan niin sanotun transsfenoidaalisien leikkauksien kautta useimmiten endoskooppisesti. Leikkauksessa vie-

dään endoskooppi sieraimen kautta kallonpohjan kitaonteloon, josta saadaan hyvä näkyvyys sellan alueelle (**KUVA 3**). Avaamalla sellan luun pohja voidaan kookaskin aivolisäkekasvain poistaa kokonaan. Endoskooppisen tekniikan kehityksen myötä aivolisäkekasvainten hoito kallon avausleikkauksella (kraniotomia) on jäänyt lähes tarpeeksi omaksi. Esimerkiksi Hyytiälä kraniotomiateitse on leikattu viimeisten viiden vuoden aikana vain yksi noin 200 potilaasta (julkaisematon havainto). Muiden sellan alueen kasvainten kuin varsinaisten aivolisäkekasvainten leikkaukseen suunnitellaan tapauskohtaisesti. Valtaosa para- ja suprasellaarisista meningeomista leikataan kraniotomian kaut-



KUVA 3. Transsfenoidaalinen endoskooppinen leikkaustekniikka.

ta, mutta kraniofaryngioomat ja kordoomat soveltuvat useimmiten transsfenoidaaliseen leikkaukseen.

Vaikka aivolisäkkeen toiminta olisi ollut normaalia ennen leikkausta, se saattaa häiriintyä leikkauksen yhteydessä ohimenevästi tai pidempiaikaisesti. Leikkauksen mahdollisesti aiheuttamaan kortikotropiinin puutteeseen varaudutaan antamalla perioperatiivisesti glukokortikoidikorvaushoitoa, kunnes leikkauksen jälkeinen kortisolineritys on todettu riittäväksi (1,2). Muutaman päivän kuluessa aivolisäkekasvaimen leikkauksesta tarkistetaan plasman kortisolipitoisuus glukokortikoidikorvauksen tarpeen arvioimiseksi ennen kotiutusta. On huomioitava, että korvaushoitona annettu glukokortikoidi voi vaikuttaa tuloksiin.

Antidiureettisen hormonin puute aiheuttaa yleensä ohimenevää diabetes insipidusta esiintyvä ensimmäisinä vuorokausina aivolisäkeleikkauksen jälkeen 15–25 %:lla potilaista (1). Myös päinvastainen tila eli ohimenevä antidiureettisen hormonin ylimäärä ja siihen liittyvä hyponatremia on yleinen leikkauksen jälkeen. Tämän vuoksi nestetasapainoa ja elektrolyytti-

arvoja on seurattava noin viikon ajan leikkauksen jälkeen.

Leikkaustulos ja jatkohoidon tarve arvioidaan aivolisäkkeen toimintakokeiden ja magneettikuvausten sekä näön korjaantumisen perusteella. Pienten paikallisten kasvainten leikkaustulokset ovat parhaat, ja vastaavasti suurten invasiivisten kasvainten kokonaispoisto on hankalaa ja riskialtista (komplikaatiot jäljempänä). Kokeneen aivolisäkekirurgin tekemä leikkaus transsfenoidaalilla tekniikalla yleensä takaa parhaan mahdollisen leikkaustuloksen. Transsfenoidaalisesti leikattujen aivolisäkeadenoomapotilaiden elämänlaatu on kotimaisen poikkeavasti aistutkimuksen perusteella lähes normaali (3,4). Näkönen epäpuutos korjaantuu leikkauksen ansiosta yli 80 %:lla potilaista (5).

Toiminnallisten aivolisäkeadenoomien leikkauksen tulokset vaihtelevat eri kasvainryhmien välillä (6,7). Keskimäärin 80 % kasvuhormonia erittävistä mikroadenoomista ja vastaavasti alle 50 % makroadenoomista saadaan hormonaaliseen remissioon. Valtaosalla Cushingin tautia sairastavista potilaista on mikroadenooma, jonka täydellinen poisto onnis-

tuu 65–98 %:lla. Toisinaan Cushing-potilaan mikroadenooma ei näy MK:ssa, mikä aiheuttaa erotusdiagnostisia ja kirurgisia ongelmia ja heikentää hoitotuloksia. Lisätutkimuksena paikallistamisessa voidaan käyttää sinus petrosus-katetrisaation kautta otettuja paikallisia kortikotropiini-määrytyksiä. Toimimalla omien aivolisäkeadenoomien kokonaispoisto onnistuu 56–95 %:lla potilaista, ja jäännöskasvain on yleensä pieni ja kasvaa hitaasti (5,8,9). Jäännöskasvainten uusintaleikkaukseen (15 %) tai sädehoitoon (20 %) edetään vain, jos todetaan merkki kasvusta (4,9,10). Toiminnallisten aivolisäkeadenoomien uusintaleikkaus (6 %) ja sädehoito (8 %) ovat selvästi harvinaisempia (3).

Aivolisäkeadenoomien lääkehoito

Vaikka toimimalla omien adenoomien ensisijainen hoitomuoto on leikkaus ja toissijainen sädehoito, voidaan somatostatiini- tai D2-dopamiinireseptoreita solukalvoillaan ilmentävien kasvainten hoitoon lisätä somatostatiinianalogi tai dopamiiniagonisti, kuten kabergoliini, kasvun rajoittamiseksi (TAULUKKO) (5,11). Kabergoliini saa aikaan ainoana hoitomuotona ehkäistä myös toimimalla oman adenooman kasvua (12).

Prolaktinoomaa hoidetaan aina ensisijaisesti dopamiiniagonistilla (11,13). Kerran tai kahdesti viikossa annettava kabergoliini on pääosin korvannut bromokriptiinin. Kinagolidi on vaihtoehto, jos halutaan välttää sivuvaikutuksia. Hoitoa seurataan seerumin prolaktiiniarvoilla ja magneettikuvaus (vertaa KUVA 4). Kabergoliinihoidon avulla prolaktiinipitoisuus normalistuu 70–80 %:lla potilaista, prolaktinooma pienenee 80 %:lla ja näkökentän laajeneminen helpottuu 70–90 %:lla potilaista. Kuukautiskierron palautuu 80 %:lle fertiili-ikäisistä naisista, ja hoidon aloituksen yhteydessä aloitetaan myös ehkäisy (11). Miehillä dopamiiniagonistihoidoilla yleensä korjataan hyperprolaktinemiaa ja hyvän testosteronivajauksen. Jos prolaktiinipitoisuus pysyy vähintään kahden vuoden dopamiiniagonistihoidon aikana normaalina ja adenooma pienenee merkittävästi tai katoaa, on hoidon asteittainen keventäminen tai lopettaminen mahdollista. Uusiutumiskis-

Ydinasiat

Aivolisäkekasvainten hoidon tavoite on kasvaimen poisto tai kasvun pysäyttäminen sekä näköhermon, näköhermoristien ja aivolisäkkeen toiminnan säilyttäminen.

Aivolisäkekasvainten hoidossa seuranta, leikkaus, sädehoito ja lääkehoito tai näiden yhdistelmät valitaan yksilöllisesti.

Prolaktinoomia hoidetaan ensisijaisesti lääkkein.

Muiden hormonaalisesti aktiivisten tai näköhermoa painavien aivolisäkeadenoomien ja toimimattomien makroadenoomien sekä pahanlaatuisten kasvainten ensisijainen hoito on leikkaus.

Tarvittaessa leikkaushoitoa täydennetään lääkehoidolla ja sädehoidolla.

vuoksi prolaktiinipitoisuus tulee seurata (13). Dopamiiniagonistihoidon reagoimaton tai ras-kaus- ja suunniteltu leikkaus prolaktinoomapotilas saat-ta tarvi leikkaus- tai sädehoitoa.

Akromegalian (tai kasvuikäisten ja ikas-vun) aiheuttavat aivolisäkekasvaimet ilmentä-vät solukalvoillaan yleensä sekä somatostatiini- ja D2-reseptoreita. Somatostatiinianalogihoi-to pitkävaikutteisella oktreotidilla tai lanreoti-dilla on toissijainen hoitomuoto leikkauksen jälkeen, mutta sen käyttö ennen leikkausta kas-vaimen pienentämiseksi on vakiintumatonta. Jopa kolmasosa potilaista voi hyötyä D2-resep-toriagonisteista erityisesti, jos kyseessä on lievä insuliininkaltaisen kasvutekijä I:n (IGF-I) pi-toisuuden suureneminen (11,14). Hoitoresis-tentin kasvuhormoniadenooman lääkehoitoon lisätään kasvuhormonireseptorin antagonistin pegvisomaan, jolloin hoidon tehoa seurataan IGF-I-pitoisuuden mittaamisella. Pasireotidi on tehokkaampi toisen linjan somatostatiinianalo-gi, mutta jopa 57 % potilaista saa haluttua vai-kuksena hyperglykemian (14).

Cushingin taudin hoitoon tarvitaan usein lääkkeen yhdistelmää, mikäli parantava leik-kaus- tai sädehoito ei ole mahdollinen. Hoitona käytetään pitkävaikutteista oktreotidia tai lan-

TAULUKKO. Lääkehoitomahdollisuudet aivolisäkeadenoomien hoidossa.

Adenooman tyyppi	Lääkehoito	Indikaatio	Huomioitavaa
Toimimaton adenooma	Dopamiiniagonisti Somatostatiinianalogi	Täydentämään leikkaus- ja sädehoitoa	Vaste riippuu kasvaimen dopamiini- ja somatostatiini-reseptorien ilmentymisestä
Prolaktinooma	Dopamiiniagonisti	Ensisijainen hoitovaihtoehto, voi parantaa	Pienentää prolaktiinipitoisuutta ja adenoomaa
Kortikotropiini-adenooma	Somatostatiinianalogi (pasireotidi) Dopamiiniagonisti Hyperkortisolismin hoito: esim. metyraponi, ketokonatsoli, mifepristoni	Mikäli parantava leikkaushoito ei ole mahdollista, käytetään eri lääkkeiden ja sädehoidon yhdistelmää	Hoidettava lisäksi hyperkortisolismin ilmentymiä (esim. diabetes, dyslipidemia, osteoporoosi, tukos-taipumus)
Kasvuhormoni-adenooma	Somatostatiinianalogi (pasireotidi) Dopamiiniagonisti Kasvuhormonireseptorin salpaus: pegvisomantti	Mikäli parantava leikkaushoito ei ole mahdollista, käytetään eri lääkkeiden ja sädehoidon yhdistelmää	Tavoitellaan kasvuhormonipitoisuutta < 1 µg/l ja iänmukaista IGF-I-pitoisuutta
Tyreotropiini-adenooma	Somatostatiinianalogi	Toissijainen vaihtoehto leikkaukselle	Vähentää tyreotropiineritystä
Atyyppinen adenooma tai pituitaarinen karsinooma	Temotsolomidi Pasireotidi Kokeellisia lääkkeitä (everolimuusi, bevasitumabi)	Lääkehoidon aiheet harkittava yksilöllisesti	Leikkauksen, (kemo)sädehoidon ja lääkeshoidon yhdistelmää harkittava aikaisessa vaiheessa

Dopamiiniagonisteista yleisimmin on käytössä kabergoliini, jonka annos on 0,5–3 mg viikossa. Somatostatiinianalogihoi-doksi annetaan pitkävaikutteista oktreotidia (10–30 mg lihakseen neljän viikon välein) tai lanreotidia (60–120 mg ihon alle neljän viikon välein). Pasireotidi on toisen linjan somatostatiinianalogi, jonka pitkävaikutteista muotoa annetaan 40–60 mg lihakseen neljän viikon välein.

reotidia ja erityistapauksissa pasireotidia ja tar-vi aessa dopamiiniagonistia (15). Hyperkor-tisolismin hoitona käytetään yleisimmin me-tyraponia ja ketokonatsolia, ja joskus tarvitaan jopa bilateraalista adrenalectomiaa (11,15). Glukokortikoidireseptoriantagonisti mifepris-tonia voidaan käy ää, mu a sen annostelu on hankalaa.

Sädehoito

Stereotaktista sädehoitoa käytetään aivolisäke-kasvaimen liitännäishoitona epätäydellisen leikkauksen jälkeen, hormonaalisesti aktiivisen kasvaimen hoitona lääkeshoidon ja leikkauksen ohella, inoperaabelin uusiutuneen kasvaimen hoitona ja primaarihoitona, jos leikkausta ei voida suori aa eikä lääkeshoito riitä. Sädehoi-toa käytetään lisähoitona myös kraniofaryn-giooman epätäydellisen resektion jälkeen tai uusiutuman hoidoksi sekä toisinaan menin-geoomaleikkauksen jälkeen. Kordoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten hoitona on

leikkauksenjälkeinen sädehoito, ja lääkeshoito suunnitellaan tapauskohtaisesti.

Tavoi eena on saada kasvaimen rii ävä sädeannos mu a säästää ympäröivää normaali-kudosta ja krii isiä elimiä (muun muassa näköhermoristi, näköhermot, aivorunko). Suomessa stereotaktista sädehoitoa annetaan yliopistosairaaloissa lineaarikiihdy imellä tai robo ivarteen kiinnitetyllä lineaarikiihdy i-mellä. Suunni elukuvauksena tehdään päätuen kanssa aivojen varjoainetehosteinen tietokone-tomogra a, johon fuusioidaan kolmiulo eiset magnee ikuvat. Kohdealue rajataan aivolisäke-kasvaimen ilman marginaalia.

Aivolisäkekasvainten sädehoito toteutetaan kasvaimen sijainnin, muodon ja koon mukaan kertahoitona, muutamana suurehkona kerta-annoksena kolmesti viikossa (esimerkiksi 5 x 6 Gy) anne una tai tavanomaisena 45 Gy:n annoksena viitenä päivänä viikossa viiden vii-kon ajan (16). Kasvaimen etäisyys näköher-moon ja näköhermoristiin ratkaisee, voidaan-ko sädehoito toteu aa kertahoitona (KUVA 5).

Hormonaalisesti aktiivisen aivolisäkekasvaimen kertahoitoa suositellaan ensisijaisesti yli 18 Gy:n reuna-annokseen asti (17,18). Toimima oman kasvaimen kertahoitoa suositellaan vähintään 12 Gy:n reuna-annokseen asti, kun etäisyys kasvaimesta näköhermoristeykseen tai näköhermoon on riittävästi pitkä (16,19). Siten näköhermoristin tai näköhermon annos jää alle 8 Gy:ksi. Kraniofaryngiooman leikkauksen jälkeinen sädehoitoannos on 50–54 Gy kuudessa viikossa. Annostelussa otetaan huomioon mahdollinen leikkauksen jälkitila, edeltävät näkö- ja kuulohäiriöt tai muut neurologiset oireet ja kudosten toipumiskykyyn tai sädeherkkyyteen vaikuttavat sairaudet (angiopatia) tai lääkkitykset (esimerkiksi tetrasykliini ihosairauksien hoidossa).

